

Antikörpertiter-Verläufe
bei 101 splenektomierten Kindern
nach Impfung mit 14-valenter
Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine

Regine Sticken

Duss
München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0071

Aus der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Kommissarischer Leiter: Prof.Dr.O.Goetz

Antikörpertiter-Verläufe bei 101 splenek-
tomierten Kindern nach Impfung mit 14-valenter
Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Regine Sticken

aus

Heide

Jahr

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Mitberichterstatter :

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 28. Juni 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Methoden für Antikörpertiter-Bestimmungen gegen Pneumokokken-Antigene	2
2.1. Indirekte Hämagglutination	2
2.2. Radioimmunoassay (RIA)	3
2.3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	4
2.4. Die Bestimmung der Antikörpertiter für unsere Patienten	7
3. Patienten	7
4. Ergebnisse, Abbildungen	10
Numerische Auflistung der Ergebnisse	48
5. Diskussion der Ergebnisse, Vergleich mit der Literatur	60
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Danksagung, Lebenslauf	

1. Einleitung und Fragestellung

Seit November 1977 ist eine polyvalente Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine von der Firma Merck, Sharp u. Dohme unter dem Handelsnamen Pneumovax^R in verschiedenen Ländern im Handel. Diese Vakzine besteht aus je 50 µg hochgereinigter, pyrogenfreier, antigener Kapsel-Polysaccharid-Substanz von 14 Serotypen des gram-positiven Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (44).

Im Jahre 1963 wurden von Austrian ca. 3600 Pneumokokken-Infektionen bezüglich ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Serotypen aufgelistet; 80 % der Infektionen waren von den 14 wichtigsten der über 80 bekannten Serotypen verursacht worden (12).

Es handelt sich nach der amerikanischen Nomenklatur um die Serotypen 1, 2, 3, 4, 6 A, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19, 23 und 25. Mit dem genannten Impfstoff, der aus den 14 wichtigsten Serotypen besteht, hat man signifikante Anstiege des Antikörpertiters gefunden. Diese Höhe war jedoch abhängig vom Serotyp und vom jeweiligen Lebensalter des Patienten.

Zwischen den Jahren 1969 und 1981 wurden an der Kinderklinik der Universität München ca. 100 Kinder unterschiedlichen Alters aufgrund verschiedener Indikationen splenektomiert. Diese nach der Splenektomie besonders infektionsgefährdeten Kinder impfte man mit Pneumovax^R und entnahm ihnen Blut praevakzinal und 4 Wochen postvakzinal zur Antikörpertiter-Bestimmung.

Ziel dieser Arbeit ist es, bei den bisher geimpften Kindern den Einfluß des Lebensalters auf die Antikörpertiter-Verläufe zu beurteilen.

Im folgenden werden drei verschiedene Methoden dargestellt, mit denen sich auf unterschiedliche Art und Weise die Antikörpertiter bestimmen lassen.

2. Methoden für Antikörpertiter-Bestimmungen gegen Pneumokokken-Antigene

2.1. Indirekte Hämagglutination (5)

Mit der indirekten Hämagglutination mißt man hauptsächlich Antikörper der IgM-Klasse. Die Methode ist einfach, reproduzierbar, empfindlich und nicht teuer. Als Antigen verwendet man humane 0 Rh positive Erythrocyten, die mehrere Male mit NaCl gewaschen und abschließend zentrifugiert werden. Das Pneumokokken-Polysaccharid wird in einer Konzentration von 2 mg/ml NaCl verwendet.

Reagenzien :

Gewaschenes Erythrocyten-Konzentrat und Pneumokokken-Polysaccharid-Antigenverdünnung (2,0 mg/ml NaCl), CrCl_3 -Lösung.

Diese Reagenzienmischung wird erneut einige Male in physiologischer NaCl gewaschen und abschließend zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren werden die Zellen aufgeschwemmt in 3 ml phosphatgepuffertem NaCl pH 7,2, Rinderalbumin und Dextrose. Die so behandelten Zellen bleiben ca. 5 Tage bei 5°C stabil. Für den Test werden 0,5 ml Zellsuspension mit 3 ml Albumin-Dextran-Lösung versetzt. Standard-Antiseren werden gewonnen, indem man Individuen mit bestimmten Serotypen von Pneumokokken-
immunisierte. Eine gute Reproduzierbarkeit dieser Methode liefert eine bekannte Pneumokokken-Antigenlösung, die zwischen verschiedenen Testserien tiefgefroren aufbewahrt werden kann. Für die indirekte Hämagglutination wurden 14 Serotypen von Pneumokokken-Polysaccharid-Antigenen an menschliche 0 Rh positive Erythrocyten gebunden, die sich dafür besser eignen als Schaferythrocyten. Diese Methode mißt Antikörpertiter-Anstiege bei Patienten sowohl mit niedrigen als auch mit hohen Präimmunisierungstitern. Im Vergleich mit anderen Antikörper-Bestimmungsmethoden, wie z.B. dem Radioimmuno-

assay (RIA) mit ^{14}C -markiertem Antigen, zeigt die indirekte Hämagglutination deutlichere Übereinstimmungen in den Ergebnissen und damit auch der Aussagekraft. Signifikante Titeranstiege werden noch bis zu einem Jahr nach Immunisierung gefunden. Als weiterer Vorteil sei erwähnt, daß auch wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Serumproben sowie die Dauer der Lagerung keinen nennenswerten Einfluß auf die Hämagglutinationstiter haben (siehe Abb. 1 b).

2.2. Radioimmunoassay (RIA) (59,60)

Zur Präparation des Antigens geht man folgendermaßen vor:

^{14}C -Glucose und Kapselpolysaccharid werden durch Gel-filtration und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Zum Test verwendet man 14 Kapselantigene. Das radioaktiv markierte Antigen wird verdünnt auf 20 cpm/ml, die Antigen-Antikörper-Komplexe mit 0,5 ml Ammoniumsulfatlösung ausgefällt und abschließend zentrifugiert. Der danach verbleibende Bodensatz wird mit 50 μl 10% Triton X 100 und mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit versetzt, bestehend aus Toluol, Triton X 100 und 4 g/l 2,5-Diphenyloxazol. Die Aktivität der Proben wird im Szintillationszähler bestimmt. Dieser Vorgang wurde als Farr-Technik bekannt. Für den RIA gibt es zwei verschiedene Arten, das radioaktive Antigen zu präparieren:

1. die Farr-Technik mit ^{14}C -Glucose und 2. eine Technik, bei der das gereinigte Polysaccharid mit ^{125}I versetzt wird.

Die Spezifität des RIA ist hoch; sie liegt bei 90-100% des Antigens, das ausgefällt wird. Auch die Reproduzierbarkeit der Methode ist zufriedenstellend; in einer großen Studie lag die Standardabweichung bei über 25 Messungen innerhalb von 20% des Mittelwertes (59,60).

Im Vergleich zu anderen Methoden der Antikörper-Bestimmungen hat der RIA eine bessere Korrelation zur quantitativen Präzipitation als zur indirekten Hämagglutination, da die letztere ihre Aktivität vorwiegend im IgM-Bereich hat. Beim RIA finden sich jedoch die radioaktiv markierten Antigen-Antikörperkomplexe sowohl im IgM- als auch im IgG-Bereich wieder; ein Vorteil des Testes, da in Seren nach Impfung oder nach Pneumokokken-Infektionen die Verteilung von antikapsulären Antikörpern unter den Immunglobulinen nicht eiförmig ist.

Dieser Test stellt eine schnell durchzuführende und empfindliche, aber recht kostspielige Methode zum Messen von Antikörpertitern gegen zahlreiche Pneumokokken-Kapselpolysaccharide dar. Weitere Vorteile sind die kleine benötigte Serummengende von 0,1 ml und die um ca. 1000fach höhere Empfindlichkeit gegenüber der quantitativen Präzipitation, z.B. nach Ouchterlony (siehe Abb.1 a).

2.3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (37)

Der ELISA ist ein primärer Antikörper-Bindungstest. Diese Methode, Antikörper gegen Bakterien-Polysaccharid zu bestimmen, ist einfach, schnell durchzuführen und benötigt nur geringe Antigenmengen. Der Testansatz besteht aus Antigen (Bakterien-Polysaccharid verschiedener Pneumokokken-Serotypen), Human-Testserum und Anti-Human-Gammaglobulin-Enzymkonjugat. Dabei wird spezifisches Kaninchen-Antikörperserum in bestimmten Verdünnungen, meist 10^{-3} , benutzt.

Technik

Serumverdünnungen herstellen, Antigen-beschichtete Röhrchen 4 sec. mit Aqua dest. spülen, anschließend trocknen. Die Testseren werden mit PBS-Puffer ver-

dünnt, in je 1 ml-Portionen getrennt und 3 Stunden bei 24°C inkubiert. Nach wiederholtem Waschen werden dem Serum 1 ml Antikörper-Konjugat, 1:500 verdünnt, hinzugefügt und erneut für 3 Stunden inkubiert. Nach dem Waschen wird dem Gemisch 1,4 ml Substratlösung hinzugefügt, die 0,005% H_2O_2 und 0,01% Phenylendiamin enthält und erneut 30 Min. bei 24°C inkubiert. Die Reaktion wird durch Zufügen von 0,1 ml 4 N NaOH gestoppt. Im Spektrophotometer wird die Absorption bei einer Wellenlänge von 450 nm abgelesen. Das Ergebnis wird in "ELISA-Units" angegeben, definiert als die Absorption bei 450 nm/100 Min. Die nichtspezifische Absorption des Konjugats liegt gewöhnlich unter 0,02 ELISA-Units. Bei Vorhandensein von überwiegend IgG liegt die Empfindlichkeit des Tests bei wenigstens 0,05 ng Antikörper-Stickstoff/ml (AK-N) Serum.

Dieser primäre Antikörper-Bindungstest ist einfach, schnell und mit kleinen Mengen durchführbar. Im Vergleich mit dem RIA ist es für viele Labors billiger und einfacher, so die Antikörper zu bestimmen, daher wird er von klinisch-immunologischen Routinelabors vielfach dem RIA vorgezogen. Im Gegensatz zum RIA arbeitet man hier mit stabilen Komponenten, wobei die Empfindlichkeit dieses Tests der des RIA entspricht. Im Hinblick auf die einzelnen Serotypen sei noch angemerkt, daß sich die Antikörper gegen die Serotypen 5 und 11A am besten mit dem ELISA messen lassen, während derartige Ergebnisse mit dem RIA nicht erreicht werden können (siehe Abb. 1c).

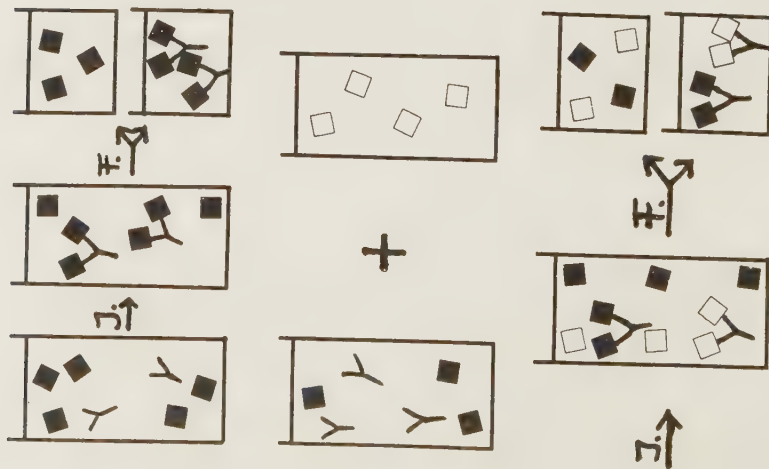


Abb. 1 a : RIA
 I = Inkubation
 F = Fällung
 S = Separation
 □ = Antigen
 ■ = markiertes Antigen
 Y = Antikörper

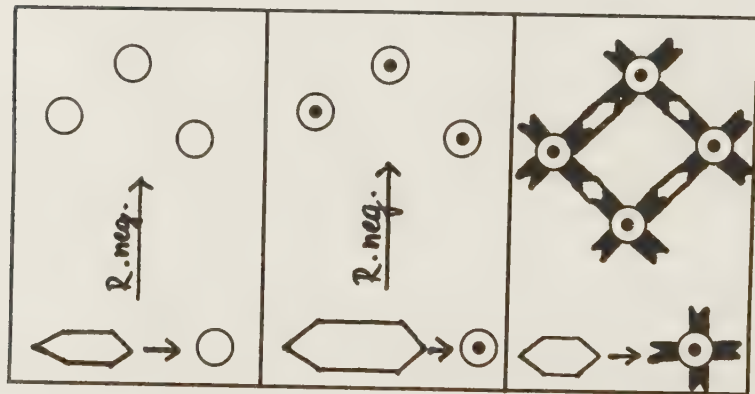


Abb. 1 b : indirekte Hämagglut.
 ○ = Antikörper
 ○ = norm- Erythrocyt
 ⊗ = tanninbeh. Erythr.
 ⊗ = tanninbeh. + mit Gewebs-
 extrakten belad. Erythr.
 ⊗ = Substrat

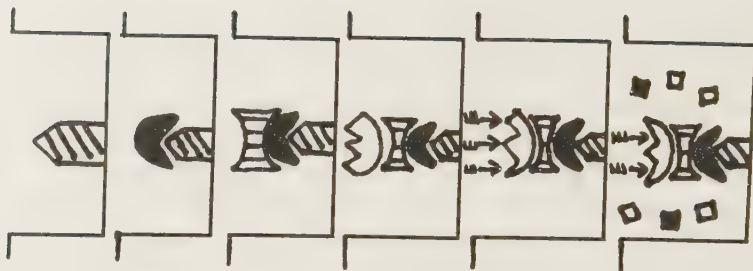


Abb. 1 c : ELISA
 □ = Antigen
 ○ = Antikörper
 ⊗ = Antikörper
 ⊗ = Antikörper
 ⊗ = Enzym
 ⊗ = Substrat

2.4. Die Bestimmung der Antikörper-Titer für unsere Patienten

Die Antikörpertiter-Bestimmungen gegen 12 der in der Vakzine enthaltenen 14 Serotypen wurden für uns von Prof. Schiffman, New York, durchgeführt. Es wurde die Methode des RIA gewählt; genauer gesagt die modifizierte Farr-Technik, bei der das Antigen mit radioaktiver ^{14}C -Glucose markiert wurde. Als Parameter für die vorhandene Antikörpermengende diente der AK-N; die Meßergebnisse wurden in ng AK-N/ml Serum angegeben.

Die als Testmaterial benötigten Pneumokokken lieferten die American Type Culture Collection und Dr. Lund in Kopenhagen. Die Kapsel-Quellungsreaktion und das Wachstum der Bakterien kontrollierte man auf Blutagar-Nährböden. Nicht radioaktiv markiertes Pneumokokken-Kapselpolysaccharid wurde von der Firma Squibb präpariert; andere Materialien stammten von den Firmen Merck, Sharp u. Dohme und von Lederle.

3. Patienten

Unser Patientengut umfaßte insgesamt 122 Patienten; davon waren 101 Patienten auswertbar. Dieses Kollektiv unterschied sich zum einen in den Grunderkrankungen, die als Indikation zur Splenektomie führten, und zum anderen im Lebensalter zum Zeitpunkt der Impfung. Nachfolgend die Auflistung der Unterscheidungskriterien.

Diagnose	Fallzahl (n=)	in %
kongen.Sphärocytose	24	24
Thalassämia major	16	16
traumat. Milzruptur	15	15
M.Hodgkin	15	15
hämolytische Anämie	8	8
M.Werlhof	8	8
Sichelzellanämie	4	4
andere ⁺	11	11
Gesamt	101	~ 100

Tab.1 : Aufteilung der Grunderkrankungen.
andere⁺ : Wiskott-Aldrich-Syndrom, Retikulo-
se, Splenomegalie, Kasabach-Merritt-Syn-
drom, Wilmstumor, nephrotisches Syndrom.

Diagnose	< 2 Jahren (in%)	2 - 16 Jahre(in%)	>16 Jahre(in%)
kongen.Sphärocyt.	0	60	40
Thalass. major	60	40	0
traum.Milzruptur	7	87	7
M.Hodgkin	0	53	47
hämolyt.Anämie	13	50	38
M. Werlhof	0	88	13
Sichelzellanämie	0	25	75
andere ⁺	18	64	18

Tab. 2 : Aufteilung nach dem Lebensalter der Patienten.
andere⁺ : siehe Tab. 1

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Antikörpertiter-Verläufe sind in den Abb. 2 - 37 dargestellt, wobei für jeden der 12 Serotypen die dazugehörigen drei Altersgruppen in systematischer Reihenfolge hintereinandergestellt wurden.

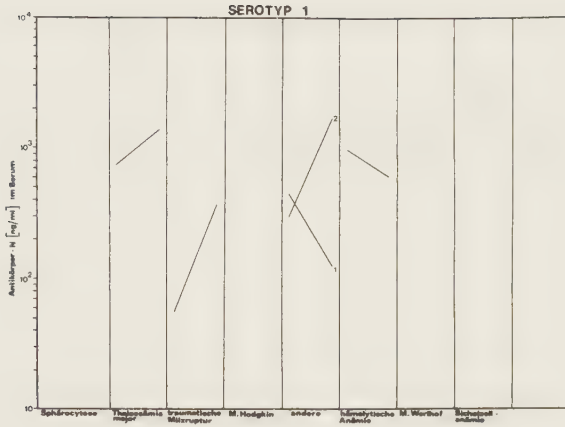


Abb. 2 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 1 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

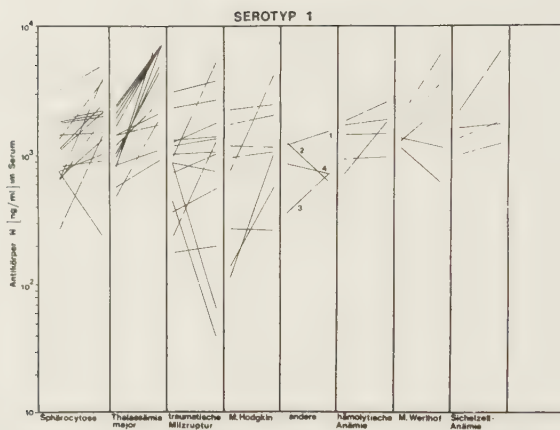


Abb. 3 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 1 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Splenomegalie

2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

3 = nephrotisches Syndrom

4 = Wilms-Tumor

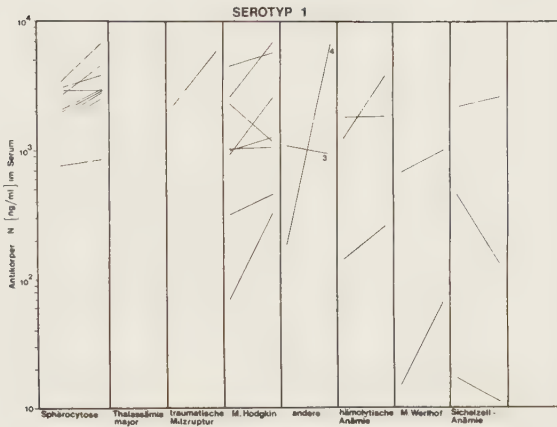


Abb. 4 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 1 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikulose

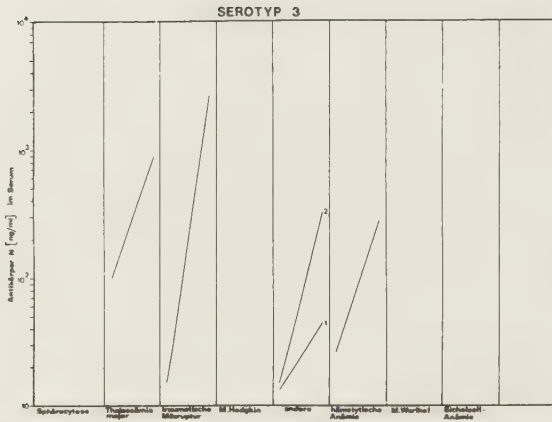


Abb. 5 :

Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 3 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

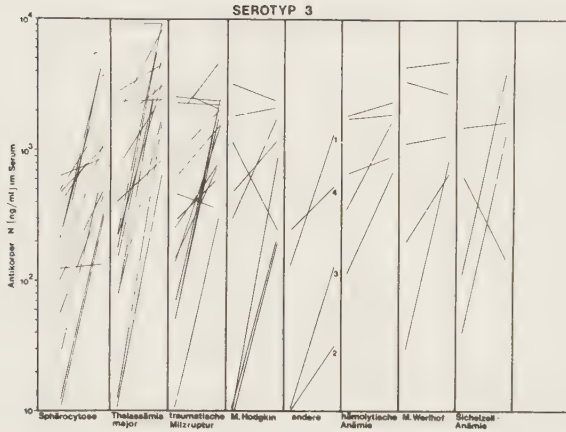


Abb. 6 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 3 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

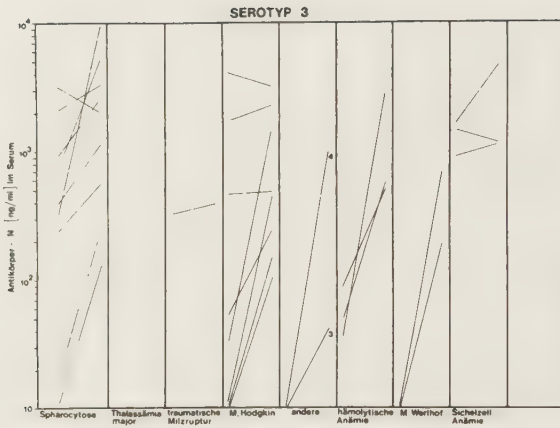


Abb. 7 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 3 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze

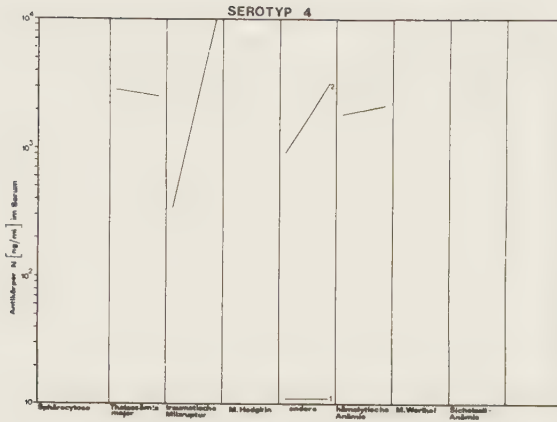


Abb. 8 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 4 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

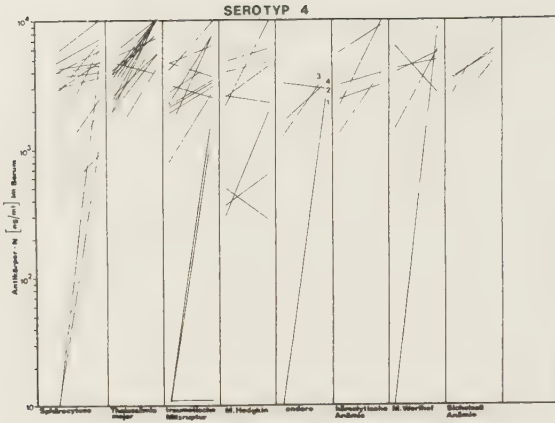


Abb. 9 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 4 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor



Abb. 10 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 4 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze

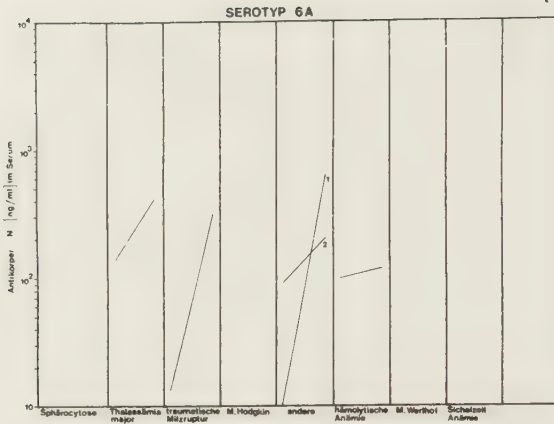


Abb. 11 :

Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 6 A bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

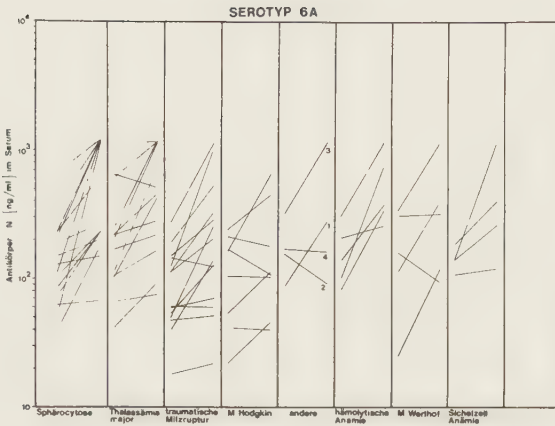


Abb. 12 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 6 A bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

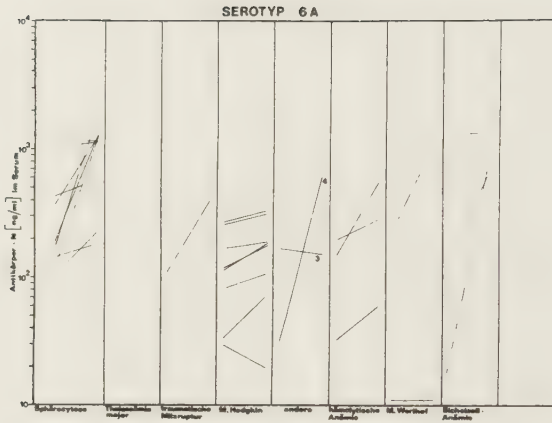


Abb. 13 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 6 A bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze



Abb. 14 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 7 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

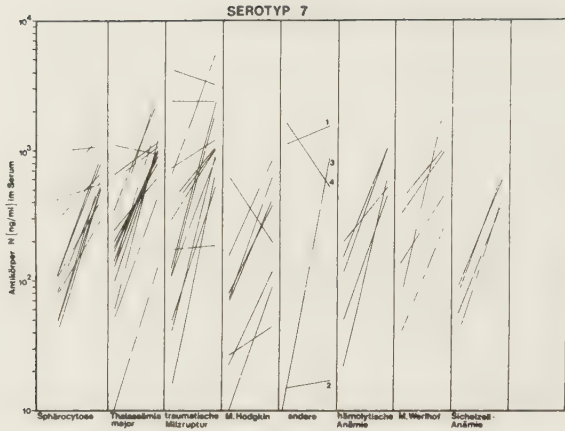


Abb. 15 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 7 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

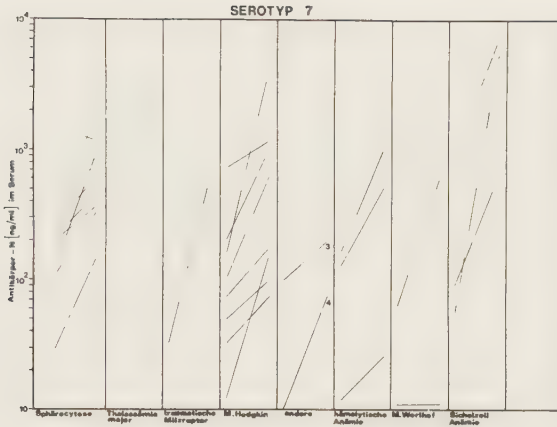


Abb. 16 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 7 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze



Abb. 17 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 8 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

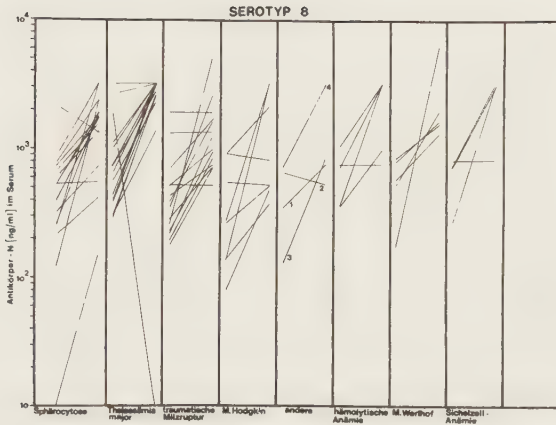


Abb. 18 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 8 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

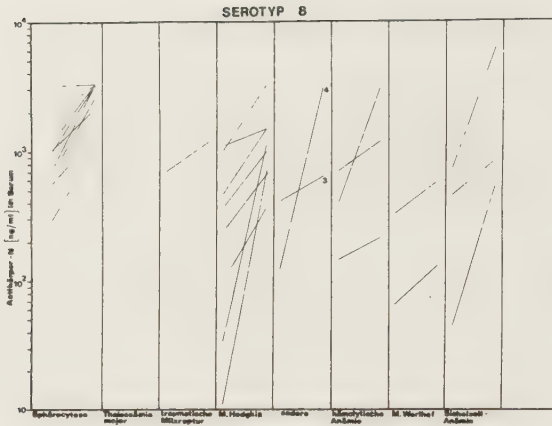


Abb. 19 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 8 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze

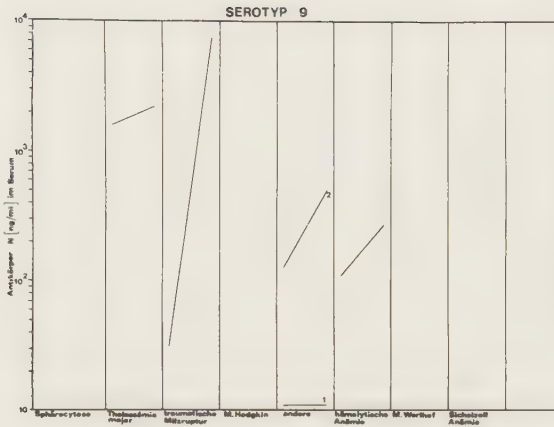


Abb. 20 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 9 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

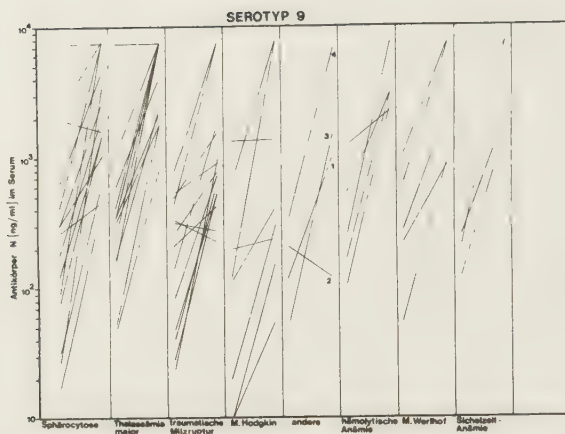


Abb. 21 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 9 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

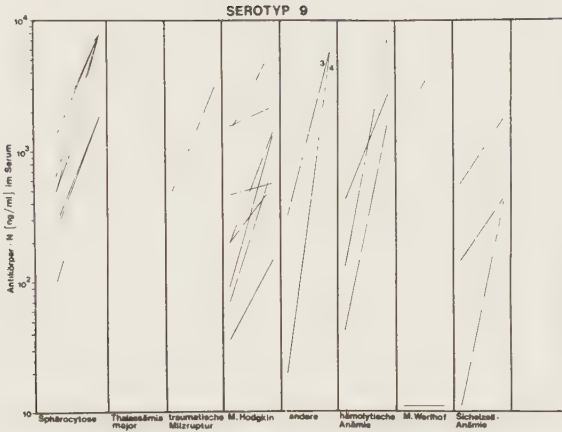


Abb. 22 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 9 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = RetikULOse

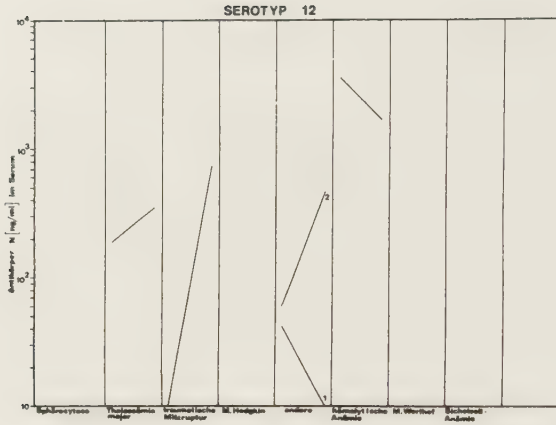


Abb. 23 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 12 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

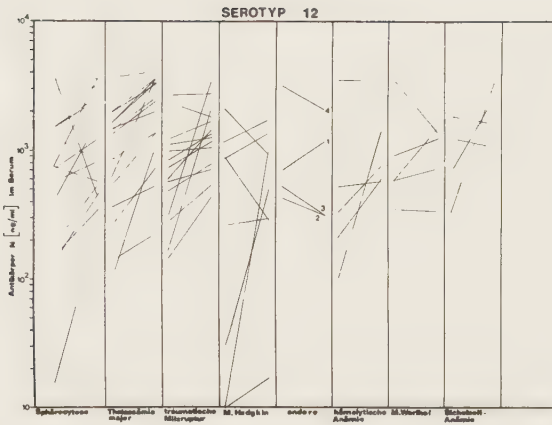


Abb. 24 :

Prä- und postvaksinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 12 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvaksinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

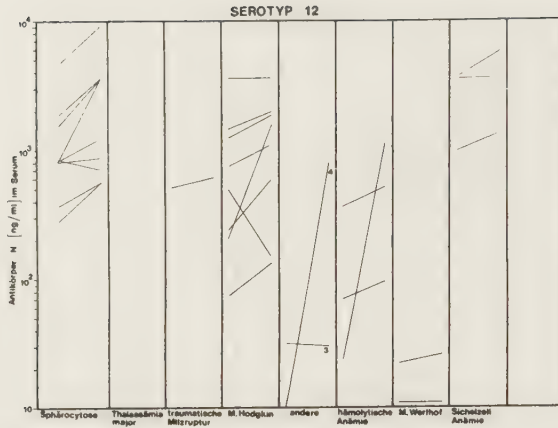


Abb. 25 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 12 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikulose

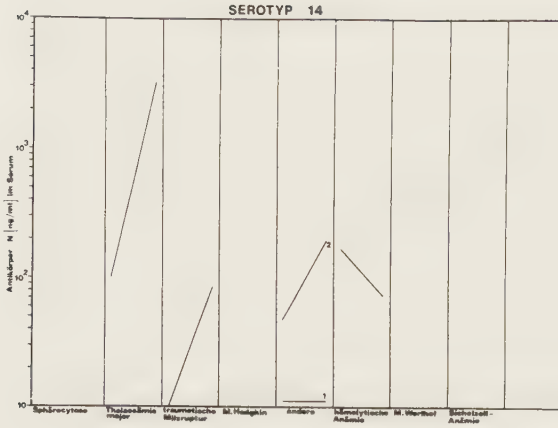


Abb. 26 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 14 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

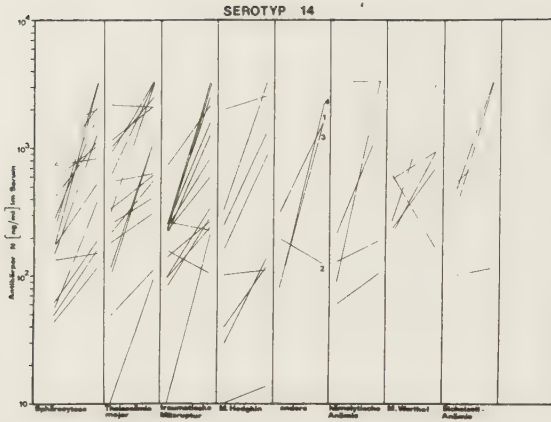


Abb. 27 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 14 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor



Abb. 28 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 14 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze

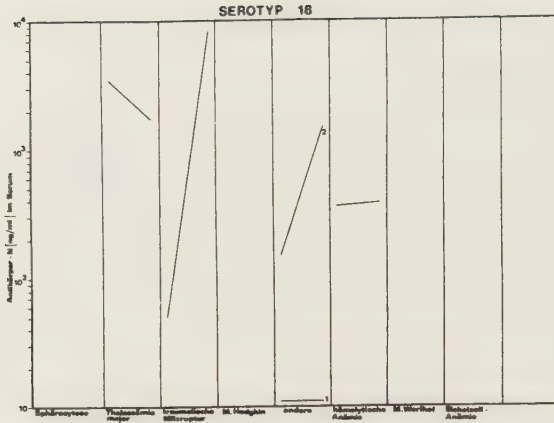


Abb. 29 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 18 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

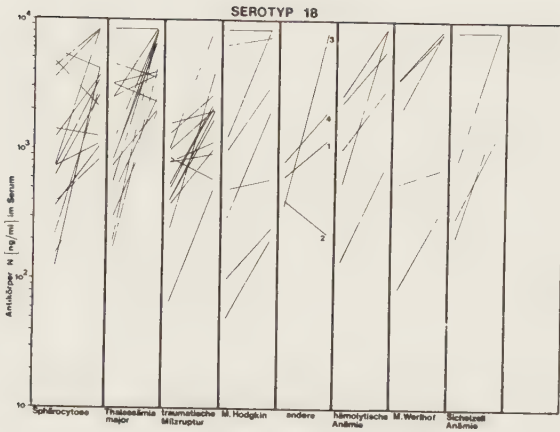


Abb. 30 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 18 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

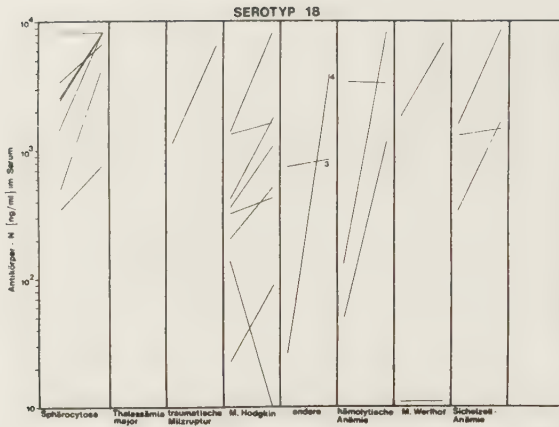


Abb. 31 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken -Polysaccharid vom Serotyp 18 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze



Abb. 32 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 19 F bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom

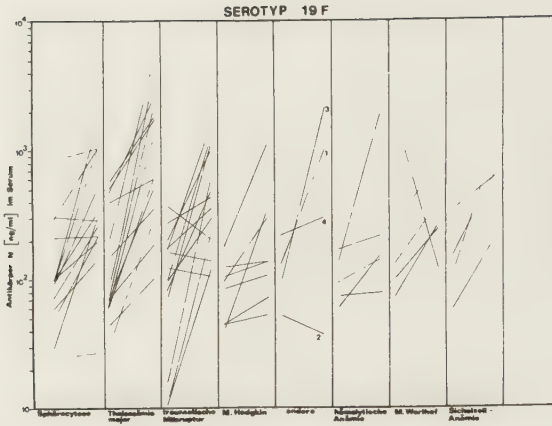


Abb. 33 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 19 F bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

- 1 = Splenomegalie
- 2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom
- 3 = nephrotisches Syndrom
- 4 = Wilms-Tumor

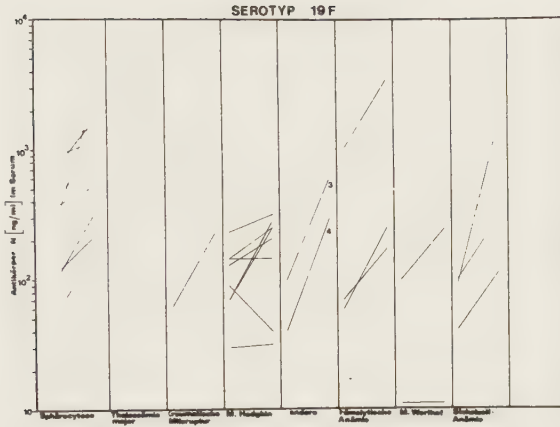


Abb. 34 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 19 F bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikulose

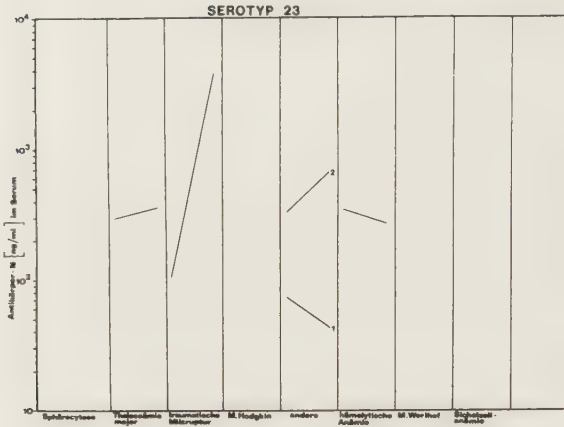


Abb. 35 :

Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 23 bei 5 Patienten unter 2 Jahren mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Dys-Gammaglobulinämie

2 = Kasabach-Merritt-Syndrom



Abb. 36 :

Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 23 bei 68 Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 2 und 16 Jahre alt waren und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

1 = Splenomegalie

2 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

3 = nephrotisches Syndrom

4 = Wilms-Tumor

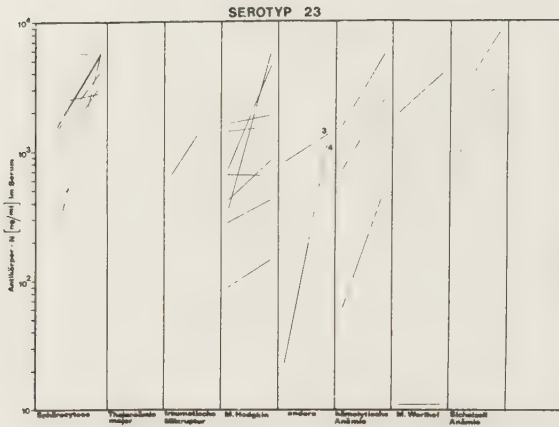


Abb. 37 : Prä- und postvakzinale Antikörpertiter gegen Pneumokokken-Polysaccharid vom Serotyp 23 bei 28 Patienten über 16 Jahre mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Postvakzinale Serumabnahme erfolgte 4 Wochen nach der Impfung, aber in unterschiedlichem Zeitabstand von der Splenektomie.

3 = Wiskott-Aldrich-Syndrom

4 = Retikuloze

In den folgenden Tabellen 3 - 14 werden die Antikörpertiter nach Grunderkrankung, Altersgruppe und Serotyp als Überblick noch einmal numerisch gegenübergestellt.

Serotyp	Altersgr.	Thalass.major (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	Trauma (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=
14	< 2	1	33	1	1	85	1
	2 - 16	16	4, 4	15	14	6, 4	12
	> 16				1	2, 7	1
18	< 2	1			1	168	1
	2 - 16	15	10	13	14	4, 5	13
	> 16				1	4, 3	1
19 F	< 2	1	2, 9	1	1	31, 6	1
	2 - 16	15	10, 2	15	14	10, 9	11
	> 16				1	3, 7	1
23	< 2	1	1, 2	1	1	36, 2	1
	2 - 16	13	6	11	14	10, 2	12
	> 16				1	3, 3	1

Tab. 5 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 14, 18, 19 F und 23 bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 25 - 36.

Serotyp	Altersgr.	M.Hodgkin (n=)	Titeranst.;n=	Titerabf.;n=	Sphärocyt. (n=)	Titeranst.;n=	Titerabf.;n=
1	<2						
	2 - 16	8	3,6	1,0	14	2,2	3,2
	>16	8	2,2	1,9	9	1,5	1,4
3	<2						
	2 - 16	8	18,1	2,8	14	12,6	
	>16	8	15,7	1,3	9	8,8	1,6
4	<2						
	2 - 16	8	2,7	1,4	14	38,7	
	>16	8	12	190	9	16	1,3
6 A	<2						
	2 - 16	8	2,5	1,1	14	4,4	
	>16	8	1,4	1,5	9	4	

Tab. 6 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4 und 6 A bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 1 - 12.

Serotyp	Altersgr.	häm. Anämie (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	M. Werlhof (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=
1	<2	1		16			
	2 - 16	5	1, 2	5	5	2, 5	1, 5
	≥16	3	2	3	2	2, 9	2
3	<2	1	10, 4	1			
	2 - 16	5	2, 7	5	5	8	1, 3
	≥16	3	31, 5	3	2	40, 4	1
4	<2	1	1, 2	1			
	2 - 16	5	7, 7	5	5	212	2, 3
	≥16	3	2, 3	3	2	1, 3	1
6 A	<2	1	1, 2	1			
	2 - 16	5	3, 7	5	5	3, 1	1, 7
	≥16	3	2, 3	3	2	2, 5	1

Tab. 9 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4 und 6 A bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 1 - 12.

Serotyp	Altersgr.	häm. Anämie (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	M. Werlhof (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=
7	< 2	1	5, 3	1			
	2 - 16	5	10, 8	5	5	8, 8	5
	> 16	3	4, 1	3	2	5, 2	2
8	< 2	1	1, 4	1			
	2 - 16	5	4	5	5	9, 4	5
	> 16	3	3, 7	3	2	1, 9	2
9	< 2	1	2, 4	1			
	2 - 16	5	16, 2	5	5	16, 4	5
	> 16	3	22, 9	3	2	2	2
12	< 2	1					
	2 - 16	5	4, 1	5	5	1, 6	3
	> 16	3	17, 2	3	2	0, 6	2

Tab. 10 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 7, 8, 9 und 12 bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 13 - 24.

Serotyp	Altersgr.	häm. Anämie (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	M. Werlhof (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=
14	< 2	1		2, 3	1		
	2 - 16	5	9, 2	5	5	5, 2	3, 6
	> 16	3	21, 6	3	2	1, 3	2
18	< 2	1	1, 1	1			
	2 - 16	5	5, 8	5	5	2, 8	5
	> 16	3	43, 8	2	2	1, 8	2
19 F	< 2	1	1, 9	1			
	2 - 16	5	4, 2	5	5	3	15, 8
	> 16	3	3, 4	3	2	1, 2	2
23	< 2	1		1, 3	1		
	2 - 16	5	4, 8	5	5	2, 5	3, 2
	> 16	3	5, 3	3	2	1	4

Tab. 11 :

Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 14, 18, 19 F und 23 bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 25 - 36.

Serotyp	Altersgr.	Sichelz. (n=)	Titeranst., n=	Titerabf., n=	andere (n=1)	Titeranstieg (n=1)	Titerabfall (n=1)
1	< 2 2 - 16 ≥ 16	4 3	1,6 1,2	4 1	2,5	2	3,6 1,9 1,2
3	< 2 2 - 16 ≥ 16	4 3	22,2 2,1	3 2	4,5 1,2	1 1	36,8 3,4 22 10,4 3,2 11,8 2,1
4	< 2 2 - 16 ≥ 16	4 3	2,4 2,1	4 3			90,9 1 3,5 240 11 2,9 1,9
6 A	< 2 2 - 16 ≥ 16	4 3	3,2 24	4 3			22,2 65 2,3 3,2 1,7 1

Tab. 12: Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4 und 6 A bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 1 - 12.

Serotyp	Altersgr.	Sichelz. (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	andere (n=1)	Titeranstieg (n=1)	Titerabfall (n=1)
7	<2				Dys KMS Spl WAS NS Wilms	1,0 6,3 1,4 1,1 60	
	2 - 16	4	7,8	4			
	716	3	38,2	3			3,2
8	<2				Ret Dys KMS Spl WAS NS Wilms	7,5 1,6 3,6 2,2 6,6 4,4	
	2 - 16	4	5,3	4			
	716	3	7,6	3			1,2
9	<2				Ret Dys KMS Spl WAS NS Wilms	25,6 1 4 8,3	
	2 - 16	4	15,7	4			
	716	3	14,7	3			1,8
12	<2				Ret Dys KMS Spl WAS NS Wilms	27,3 20 325	
	2 - 16	4	7	2		7,7 1,6	4,2
	716	3	1,3	3			1,3 1,6 1,5

Tab. 13 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 7, 8, 9 und 12 bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 13 - 24.

Serotyp	Altersgr.	Sichelz. (n=)	Titeranst.; n=	Titerabf.; n=	andere (n=1)	Titeranstieg (n=1)	Titerabfall (n=1)
14	<2 2 - 16 ≥16	4 3	7,1 4,5 3	4 3	Dys KMS Spl WAS NS Wilms Ret	1,0 4,3 5 18,8 27 330	1,6
18	<2 2 - 16 ≥16	4 3	6,3 3,8 3	4 3	Dys KMS Spl WAS NS Wilms Ret	1 10,7 1,9 1,8 22,7 2,5 16,2	1,8
19 F	<2 2 - 16 ≥16	4 3	4,9 8,6 3	4 3	Dys KMS Spl WAS NS Wilms Ret	1 3,4 7,4 21 1,3 7,5	1,4
23	<2 2 - 16 ≥16	4 3	3,4 2,6 3	3 3	Dys KMS Spl WAS NS Wilms Ret	2 3,8 62,5 1,6 52	1,7 1,2

Tab. 14 : Antikörpertiter-Verläufe nach Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 14, 18, 19 F und 23 bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen und mit verschiedener Indikation zur Splenektomie. Zu Abb. 25 - 36.

5. Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse sollen nun vor dem Hintergrund der bisherigen Entwicklung der Therapiemöglichkeiten, insbesondere der Immunisierung mit verschiedenen polyvalenten Vakzinen, betrachtet werden.

Etwa 30 Jahre nach der Entdeckung des *Diplococcus pneumoniae* begann man mit der Entwicklung und Erprobung einer Vakzine (10). Von 1945 - 1976 impfte man mit 4-, 6- und 12valenten Vakzinen. Aufgrund zu geringer Antikörperbildung wurden diese Impfstoffe im Jahre 1977 durch einen 14valenten Impfstoff abgelöst, der sich als sicherer und effektiver in seiner Antigenität erwies (51, 11, 14).

Indiziert war der Impfstoff u.a. bei Patienten, die wegen Anämien und Erkrankungen verschiedener Ursachen (z.B. hämatologischer und infektiologischer Natur) splenektomiert worden waren und solchen, die unter 2 Jahre oder über 50 Jahre alt waren (9, 58).

Durch den Einsatz dieses 14valenten Polysaccharids konnte in der Zeit von 1978 - 1980 ein Rückgang der Pneumokokken-Infektionen auf 1/3 der Fälle erreicht werden, die im Zeitraum von 1975 - 1977 aufgetreten waren (2). Dieser Rückgang ist wohl auch darauf zurückzuführen, daß auch nach 3 - 8 Jahren nach der Impfung noch Antikörper im Serum vorhanden sind (72, 19, 38).

Um einen noch höheren Schutz vor Infektionen zu erzielen, ist von Austrian et al. (12) vorgeschlagen worden, diese Vakzine durch die Serotypen 6 B, 9 V, 10 A, 11 A, 15 B, 17 F, 19 A, 20, 22 F, 23 F, 45 und 46 zu erweitern. Es sei jedoch erwähnt, daß die Effizienz der heute verfügbaren Vakzine bereits bei ca. 85 % liegt (43, 21).

Austrian et al. haben festgestellt, daß die Hälfte aller

Infektionen von den Serotypen 8, 4, 1, 14, 3 und 7 verursacht werden; diese Ergebnisse sind von Mufson et al. bestätigt worden. Sie konnten sogar nachweisen, daß die genannten Serotypen, erweitert um die Serotypen 5, 9 und 12, die Ursache für 2/3 aller Infektionen darstellen (50).

Es ist der Nachweis geführt worden, daß die optimale Dosierung der Vakzine bei 50 μ g pro Antigen liegt (39, 13). Versuche, diese Menge auf 25 μ g oder 12,5 μ g zu reduzieren, haben unbefriedigende Antikörper-Antworten ergeben. Als protektiv gegen Infektionen wird allgemein ein Antikörpertiter angesehen, der ca. 4 Wochen postvakzinal bei 300 ng AK-N /ml Serum liegt (64, 45, 36). Beim Einsatz der reduzierten Dosen kommt ein derartiger Antikörpertiter nicht zustande.

Stellen wir nun unsere nach Grunderkrankung, Alter und Serotypen untergliederten Ergebnisse den Ergebnissen gegenüber, die bisher veröffentlicht wurden, so gelangt man zu folgenden Feststellungen :

Zunächst sollen die Antikörpertiter-Verläufe in Bezug auf die unterschiedlichen Grundkrankheiten betrachtet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß von den in unserer Studie aufgeführten Grundkrankheiten der M.Hodgkin eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Bei ihm besteht ein Risiko von ca. 10 %, eine Postsplenektomie-Pneumokokken-sepsis zu bekommen (27).

Von den insgesamt 15 M.Hodgkin-Patienten war keiner in der Altersgruppe der unter 2Jährigen vertreten, während 53 % der Patienten zwischen 2 und 16 Jahre alt waren, und 47 % von den über 16Jährigen gestellt wurden. Bei den 2 - 16-jährigen Patienten stieg der Antikörpertiter, gemittelt über alle 12 Serotypen, auf das 8fache des Ausgangswertes. Demgegenüber war bei der Gruppe der über 16Jährigen ein 5facher Anstieg feststellbar. Nur gegen die Serotypen 1,

6 A, 14 und 19 F erhielten wir keine signifikanten Anstiege.

Generell hat man bei M.Hodgkin sowohl mit Chemo- als auch mit Radiotherapie gute Ergebnisse erzielen können. Diese Therapien hat man auch bei Patienten nach Splenektomie angewandt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt mit einer Immunisierung die günstigsten Antikörperantworten erzielt werden können; ob vor oder nach der Splenektomie und ob vor oder nach einer Chemo/Radiotherapie.

Addiego et al. (1) haben Patienten der Altersgruppe zwischen 2 und 18 Jahren vor Therapiebeginn geimpft und nahezu identische prävakzinale Antikörpertiter sowohl vor als auch nach Splenektomie gefunden. Dieser Impfzeitpunkt dürfte sich günstig auf eine etwaige Interaktion zwischen immunsuppressiven Pharmaka und den zirkulierenden Antikörpern im Blut auswirken. Besonders bei älteren immunsuppressiv behandelten Patienten mit M.Hodgkin ist neben der pharmakainduzierten auch noch die physiologische altersinvolutorische Wirkung auf das Immunsystem zu berücksichtigen (13). Donaldson et al. (28) berichten, daß bei vor Splenektomie geimpften Patienten mit M.Hodgkin auf 67 % der verabreichten Antigene eine protektive Antikörperantwort zu verzeichnen war, während eine solche bei nach Splenektomie Geimpften nur auf 40 % der Antigene feststellbar war. Dazu wurden als zusätzlicher Schutz Antibiotika empfohlen.

Chilcote et al. (24) stimmen dieser Auffassung zu. Auch sie haben bei M.Hodgkin nach Splenektomie geimpft und parallel dazu Penicillin gegeben. Desgleichen haben Minor et al. (49) mit Antibiotika eine Rekonvaleszenz bei zwei splenektomierten Patienten erreicht, die, trotz Pneumokokken-Polysaccharid nach Radio/Chemotherapie, an Infektionen durch die Serotypen 6 und 23 erkrankt waren. Die

Titer lagen in diesen Fällen unter 200 ng AK-N/ml Serum; sie bestätigen also auch bei M.Hodgkin die Protektivitätsgrenze.

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, daß bei älteren Menschen und bei Kindern

- kein Zusammenhang besteht zwischen Splenektomie und der ausschließlich aus diesem Grund erhöhten Infektionsgefahr;
- die Antikörpertiter vor der Impfung bei Patienten mit und ohne Splenektomie bei M.Hodgkin gleich sind und zwar im allgemeinen niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen und
- vor Splenektomie und vor einer immunsuppressiven Therapie geimpft werden sollte, wobei dann, wenn die Therapiedauer unter 3 Jahren liegt, eine mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Antikörperantwort zu erwarten ist (8, 66).

Bei anderen Grunderkrankungen ist das Risiko einer Pneumokokken-Infektion altersabhängig. Bei Thalassämia major liegt es für Kinder unter 4 Jahren bei 8 %, beim Milztrauma, Sphärocytose und M.Werlhof für Kinder über 5 Jahren bei 3 % (27).

Die in Bezug auf die Thalassämia major getroffene Aussage wird dadurch bestätigt, daß in unserer Studie in der Altersgruppe der unter 20jährigen durchweg niedrigere Titer als in der Gruppe der zwischen 2 und 16jährigen zu finden sind. Als nicht protektiv erwiesen sich die Antikörperantworten gegen die Serotypen 1, 8, 9, 12 und 23. Leider ist die Feststellung von Eraklis (30), nach der die Mortalitätsrate bei Patienten, die wegen einer Thalassämia major splenektomiert wurden, bei 30 % liegt, ohne Angabe zum Alter der Patienten getroffen worden.

Bei unseren Patienten mit Milztrauma waren außer den Antikörpern gegen Serotyp 1 in der Gruppe der 2 - 16Jährigen und den Antikörpern gegen wenige Serotypen in der Gruppe der über 16Jährigen alle Titeranstiege signifikant und zeigten z.T. enorme Werte.

Betrachtet man neben unseren Ergebnissen den Fallreport von Maron et al. (48), in dem es um 2 Kinder von 5 und 7 Jahren geht, die nach Milztrauma und anschließender Splenektomie an einer Pneumokokkensepsis verstarben, so wird die Notwendigkeit zur Immunisierung bei dieser Indikation augenfällig.

Bei unserem Patientengut in der Altersgruppe der unter 2Jährigen haben wir bei allen Serotypen durchweg relativ geringe Antikörpertiter-Anstiege bei den Anämien festgestellt (durchschnittlich 3,4fach); jedoch gute Ergebnisse bei den Patienten, die wegen einer Milzruptur splenektomiert worden waren (durchschnittlich 75fach). Diese Werte werden durch die Literatur bestätigt. Nach Overturf (52, 53) zeigen Kinder unter 2 Jahren besonders schwache Antikörperantworten, wobei der Serotyp 6 besonders betont wird. In einer anderen Arbeit wird von Overturf berichtet, daß in 2/3 der Todesfälle durch Infektionen Pneumokokken isoliert wurden und fast alle Krankheitsfälle bei Kindern unter 5 Jahren auftraten. Das Erkrankungsrisiko für dieses Alter beziffert er auf 40-50 %. Demgegenüber fand Lukens (47) heraus, daß im Jahre 1972 85 % aller Pneumokokken-Infektionen bei Kindern unter 3 Jahren auftraten.

Eine aktive Immunisierung zugunsten einer Penicillinprophylaxe bei Kindern mit Sichelzellanämie wird in diesem Alter jedoch abgelehnt.

Buchanan (22) impfte an der gleichen Krankheit leidende Kinder im Alter von 6 - 12 Monaten und fand bei 50 % der

Patienten einen signifikanten Antikörpertiter-Anstieg gegen 10 Serotypen. Barrett et al. (15) bestätigen diese Aussage für die Altersgruppe der über 20jährigen. Ihrer Feststellung, daß die Antwort auf den Serotyp 6 A am schwächsten ausfällt, können wir uns nicht anschließen. Unsere Titer für diese Altersgruppe lagen zwischen dem 2- und 23-fachen des prävakzinalen Ausgangswertes, wobei der Serotyp 1 den niedrigsten Titer zeigte.

In der Altersgruppe der zwischen 2 und 16jährigen, zu der die meisten unserer Patienten gehören, fanden wir für alle Grunderkrankungen einen einheitlich signifikanten Anstieg des Antikörpertiters von 6,2fach bis 9,7fach. Eine Ausnahme machte M.Werlhof mit einem 23fachen Anstieg. Diese Ergebnisse werden von Allen et al. (4) bestätigt. Ein geringeres Risiko, an einer Pneumokokkensepsis zu sterben, stellen Eraklis und Filler (31) für ältere Kinder mit hämolytischer Anämie und M.Werlhof fest. Sie weisen darauf hin, daß die Mortalitätsrate bei Kindern unter 1 Jahr am höchsten ist. Auch Dickerman (27) und Lucas (46) sind der Auffassung, daß je jünger ein Kind zum Zeitpunkt der Splenektomie ist, desto höher ist das Risiko einer Pneumokokkensepsis.

Durch die Arbeit von Giebink (36), in der die Antikörper von 2 - 16jährigen mit Milztrauma und Sphärocytose bestimmt worden sind, werden unsere Ergebnisse als protektiv bestätigt, obwohl er zu allgemein niedrigeren Werten kommt.

Bei 4 - 33jährigen Patienten mit M.Werlhof fand Sullivan (68) im Gegensatz dazu einen wesentlich geringeren Titeranstieg von 3,5fach. Betrachtet man dazu unsere über 16jährigen Patienten, so zeigt sich ein Anstieg von 5,2fach, der dem von Sullivan et al. näherkommt. Bildet man den Mittelwert aus allen 12 Serotypen, so zeigt sich in unserer Studie für die über 16jährigen im Gegensatz zu den

unter 2Jährigen beim Milztrauma kein höherer Anstieg; jedoch bei der hämolytischen Anämie ein ca. 2-3fach höherer Anstieg des Antikörpertiters im Vergleich zu den anderen Grunderkrankungen.

In der Gruppe der unter 2Jährigen ergeben sich fast ausschließlich postvakzinal protektive Antikörpertiter. Weil sich jedoch keine sichere Aussage darüber machen läßt, für welchen Zeitraum dieser Schutz anhalten wird und trotz des festgestellten mehr als 2fachen Titeranstieges, der allgemein als signifikant beschrieben wird (72, 64, 36, 23), kann eine Auffrischimpfung im Alter von ca. 2 Jahren wohl generell empfohlen werden. So wird in einer Studie von 1 Infektionsfall auf ca. 400 Geimpfte gegenüber 1 Infektion bei ca. 70 nicht Geimpften berichtet. Hier waren die Titeranstiege bei Kindern unter 2 Jahren signifikant, und es zeigten sich zufriedenstellende Erfolge, wenn mit 6 Monaten zum erstenmal geimpft und mit ca. 2 Jahren geboostert wurde (42, 63, 35, 25, 7).

Bei dieser Vakzine sind lediglich geringfügige Nebenwirkungen zu erwarten. Es ist festgestellt worden, daß sich nach Verabreichung von Pneumovax^R als einem Polysaccharid-antigen weniger toxische Reaktionen entwickeln als auf ein Proteinantigen (45).

Zwar berichten Semel et al. (65) über einen Fall mit einer schweren Lokal- und Systemreaktion nach überstandener Serumkrankheit, und auch von Weibel (72) wird der Fall eines 9jährigen Kindes geschildert, das mit Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber reagierte; dennoch zeigen 60 % der Immunisierten überhaupt keine Reaktionen. Bei den restlichen 40 % zeigen sich als Nebenwirkungen in der Regel lediglich leichte Temperaturerhöhungen, lokale Rötung und Schwellung. Angesichts dieser durchaus positiv zu bewertenden Bilanz könnten die Indikationen weiter gefaßt werden. Es wäre z.B. an Reihenimmunisierungen in Altersheimen, bei chro-

nisch Kranken sowie bei Kindern unter 2 Jahren zu denken.

Neben der Immunisierung wird von einigen Autoren für Risikopatienten parallel dazu eine Penicillinprophylaxe empfohlen (34, 54). Von Däumling et al. (26) und Ertel et al. (32) wird der Effekt einer solchen Prophylaxe jedoch unter Hinweis an 3 Todesfälle bei 9 Infektionen trotz Verabreichung von Penicillin in Frage gestellt. Auf die Wirksamkeit der Penicillin-Prophylaxe kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Es darf bei der Beurteilung dieser Frage aber nicht übersehen werden, daß die Mortalitätsrate der an Pneumokokkensepsis erkrankten Patienten, die vor 1972 noch bei 35 % lag, inzwischen drastisch gesenkt werden konnte.

Ergänzend zur Impfsituation bei Kindern soll noch kurz auf die bei Erwachsenen eingegangen werden. Auch hier zeigen sich noch nach 3 Jahren (70) 50 % der postvakzinalen Antikörper, wobei wohl auch die im Vergleich mit Kindern prävakzinal höheren Titer eine Rolle spielen.

Hierdurch werden stärkere Impfreaktionen bedingt und ein boostern vor Ablauf von 3 - 5 Jahren nach Erstimpfung stellt sich als kontraindiziert dar (39, 33).

Smit et al. (39, 67) haben in einer Studie dargelegt, daß die Immunantworten auf eine 12valente Vakzine bei 83-100 % der Patienten zwischen dem 3- und 18fachen des prävakzinalen Titers liegen. Damit wurde die Forderung von Austrian (13) erfüllt, durch ausreichende Effektivität $3/4$ aller Infektionen zu verhindern.

Die Tatsache, daß bei alten Menschen ca. 40 % der Infektionen Pneumokokken-Serotypen-bedingt sind, die nicht in der 14valenten Vakzine enthalten sind, lassen Bentley et al. (18) an einen Spezialimpfstoff für diese Patienten denken.

Es erscheint durchaus interessant, noch kurz auf die "Impfversager" unter Berücksichtigung der dafür verantwortlichen Serotypen einzugehen. Ahonkhai (3) und Overturn (53) schildern 3 Fälle von Infektionen mit den Serotypen 6 A und 6 B bei Kindern unter 5 Jahren mit Sichelzellanämie. Von Primack (56) wird über solche durch die Serotypen 4 und 19 A bei Kindern mit nephrotischem Syndrom berichtet. Sumaya (69) weist auf eine Infektion mit Serotyp 56 bei hämolytischer Anämie hin und außerdem auf eine durch Serotyp 14 bei M.Hodgkin. Schließlich wird von Preheim (55) für den Fall einer Leukose auf eine durch Serotyp 9 bedingte Infektion hingewiesen.

Die am häufigsten für Infektionen verantwortlichen Serotypen waren die Serotypen 6 A, 19 F, 23 F, 14 und 22 F. Davon sind die Serotypen 6 A, 19 F, 23 F, 14, 9, 6, 4 und 56 im Pneumovax^R enthalten. Demgegenüber finden sich die Serotypen 19 A, 22 F und 6 B nicht in der Vakzine. In 4 Fällen konnte durch Penicillin eine Heilung erreicht werden (41). Die Infektion beim M.Hodgkin wurde auch auf generell niedrige Titer nach Radio/Chemotherapie zurückgeführt. Durch Kreuzantigenität zwischen den Serotypen 6 B und 19 A bzw. 6 A und 19 F wären Infektionen wahrscheinlich vermeidbar gewesen (57).

Betrachtet man nun die graphischen Darstellungen der Antikörpertiter-Verläufe unserer Patienten, so fällt auf, daß in der Gruppe der zwischen 2 und 16 Jahre alten Patienten postvakzinal ein Absinken des Titers häufiger auftritt, als in den anderen Altersgruppen. Bei 7 Grunderkrankungen und 12 Serotypen, die im Rahmen dieser Arbeit betrachtet wurden, sind insgesamt 78 "paradoxe" Reaktionen auf die Vakzine aufgetreten. Damit bilden sie jedoch nur einen geringen Anteil sämtlicher gemessener Titer. Selbst wenn ein prävakzinaler Titer von 2000 ng AK-N/ml Serum auf 800 ab-

sinkt, bleibt er definitionsgemäß noch protektiv gegen Infektionen.

Bei einer kritischen Betrachtung der in unserer Studie gewonnenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung der in der Literatur vorgetragenen Resultate, bin ich zu der Auffassung gelangt, daß eine prophylaktische Immunisierung mit polyvalentem Pneumokokken-Polysaccharid nur für Kinder unter 2 Jahren und für ältere Menschen über 60 Jahre sinnvoll ist.

Auch angesichts der bekannt gewordenen "Impfversager" und der nur geringen Erfolge bei den heute zahlreichen immunsuppressiv behandelten Patienten, überwiegen meines Erachtens die positiven Aspekte der Vakzine, so daß mir ein noch breiteres Indikationsspektrum gerechtfertigt erscheint (z.B. bei Patienten mit Tumoren). Die Vorteile der Vakzine, zu denen ich insbesondere das geringe Nebenwirkungsrisiko, den hohen Prozentsatz der durch die Vakzine abgedeckten Infektionen, die damit verbundene drastische Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate und nicht zuletzt die überschaubaren Kosten zählen möchte, lassen die geschilderten Nachteile auf jeden Fall zurücktreten.

Schließlich bleibt zu prüfen, ob es sinnvoll ist, die bei uns im Handel befindliche 14valente Vakzine auf eine 20-valente zu erweitern. Dabei wird abzuwägen sein, ob die dadurch erreichbare Verbesserung der Effektivität die Erhöhung der Antigenität und das damit verbundene Ansteigen der Nebenwirkungsrate rechtfertigt.

6. Zusammenfassung

In einer klinischen Studie impften wir 101 Patienten nach Splenektomie mit einem 14valenten Pneumokokken-Polysaccharid (Pneumovax^R), das sich aus den Serotypen 1, 2, 3, 4, 6 A, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19 F, 23 und 25 zusammensetzt.

Die Antikörpertiter gegen 12 der 14 Serotypen wurden prävakzinal und 4 Wochen postvakzinal mit RIA bestimmt, wobei ein 2facher und höherer Titeranstieg postvakzinal als signifikant gilt.

Unser Patientenkollektiv unterschied sich zum einen in den Grunderkrankungen, durch die die Splenektomie indiziert war und zum anderen im Lebensalter zum Zeitpunkt der Immunisierung. Bei den Grundkrankheiten zeigten die Anämien, das Milztrauma und der M.Hodgkin das größte Kollektiv (siehe Tab.1), der höchste Prozentanteil lag in der Altersgruppe der zwischen 2 und 16Jährigen, der niedrigste bei den unter 2Jährigen (siehe Tab.2).

Unser besonderes Interesse galt dem Einfluß des Lebensalters zum Zeitpunkt der Impfung auf die Antikörpertiter. In der Gruppe der unter 2Jährigen zeigten sich bei den Anämien gegen die Serotypen 3 und 14 die stärksten Antikörper-Antworten, während beim Milztrauma alle Titer durchweg sehr hoch waren, mit einem Spitzenwert von 238-fach gegen den Serotyp 9.

Für die Gruppe der zwischen 2 und 16 Jahre alten Patienten sahen wir generell nicht signifikante Titeranstiege gegen den Serotyp 1 beim Trauma und den Anämien, während sich beim M.Hodgkin alle Werte als signifikant erwiesen; mit besonderer Betonung der Serotypen 3, 9 und 12. Dieses Ergebnis ist mit den unter 2 Jahre alten Patienten bei anderen Grunderkrankungen zu vergleichen.

Beim M.Werlhof waren die Titer von über 200fach gegen

Serotyp 4 und 1,6fach als einzigem nicht signifikanten Anstieg gegen Serotyp 12 breit gefächert.

In der Patientengruppe der über 16Jährigen waren die Immunantworten am schlechtesten beim M.Werlhof, wo sich gegen 2/3 der in der Vakzine enthaltenen Serotypen nicht signifikante Antikörpertiter-Anstiege zeigten.

Die Titerverläufe gegen die Serotypen 1 und 12 bei den Anämien waren vergleichbar mit denen der Gruppe der zwischen 2 und 16Jährigen.

Außer der Tatsache, daß der Serotyp 1 bei allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Impfung älter als 2 Jahre waren, eine schwache antigene Wirkung hatte, zeigten die Antikörper-Antworten auf die einzelnen Serotypen bei den unterschiedlichen Altersgruppen doch recht verschiedene Verteilungsmuster.

Auffallend gute, im allgemeinen hochsignifikante Titer, zeigten sich in allen Altersgruppen besonders gegen die Serotypen 3, 7 und 9.

7. Literaturverzeichnis

1. Addiego, J.E. jr., Ammann, A.J., Schiffman, G., Baehner, R., Higgins, G., Hammond, D. : Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lancet* 2:450, 1980
2. Addiego, J.E. jr., Mandel, M., Vichinsky, E.P., Lubin, B.W. : Changing pattern of septicemia in sickle cell disease: possible effect of pneumococcal immunization. *Ped.Res.* 15 : 606, 1981
3. Ahonkhai, V.I., Landesman, S.H., Fikrig, S.M., Schmalzer, E.A., Brown, A.K., Cherubin, C.E., Schiffman, G. : Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle-cell disease. *N.Engl.J.Med.* 301:26, 1979
4. Allen, J.B., Weiner, L.B., Stuart, M.J., Schiffman, G., Tomar, R.H., Feldman H.A. : Response to pneumococcal vaccine in patients with chronic thrombocytopenic purpura. *Ped.Res.* 13: 530, 1980
5. Ammann, A.J., Pelger, R.J.; Determination of antibody to pneumococcal polysaccharides with chromic chloride-treated human red blood cells and indirect hemagglutination. *Appl. Microbiol.* 24: 679, 1972
6. Ammann, A.J., Addiego, J., Wara, D.W., Lubin, B., Smith, W.B., Mentzer, W.C. : Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N. Engl. J. Med.* 297:897, 1977
7. Ammann, A.J., Diamond, L.K.; Indications for pneumococcal vaccine in patients with impaired splenic function. *N. Engl. J. Med.* 299 : 778, 1978
8. Ammann, A.J., Schiffman, G., Addiego, J.E., Wara, W.M., Wara, D.W. : Immunization of immunosuppressed patients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Rev. Infect. Dis.* 3 (Suppl.) : S 160, 1981

9. Anonymous : Indications for pneumococcal vaccine.
Lancet 1 : 251, 1981
10. Austrian,R., Gold,J.; Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann. Int. Med. 60 : 759, 1964
11. Austrian,R. : Random gleanings from a life with the pneumococcus. J.Infect.Dis. 131 : 474, 1975
12. Austrian,R., Douglas,R.M., Schiffman,G., Coetzee,A.M., Koornhof,H.J., Hayden-Smith,S., Reid,R.D.W. : Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. Trans. Assoc. Am. Phys. 89 : 184, 1976
13. Austrian,R. : Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysaccharides of streptococcus pneumoniae : current status of polyvalent vaccines. J.Infect.Dis. 136 (Suppl.):S38, 1977
14. Austrian,R.; Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. Rev.Infect.Dis.3 (Suppl.):S1, 1981
15. Barrett,D.J., Ammann,A.J.: Pneumococcal vaccine in sickle cell disease : IgG and IgM antibody response. Rev.Infect.Dis. 3 (Suppl.): S179, 1981
16. Barrett,D.J., Ammann,A.J.: Pneumococcal vaccine (PnVx) in sickle cell disease (SCD) : IgG and IgM antibody response. Ped.Res. 15 : 592, 1981
17. Belohradsky,B.H., Roos,R., Däumling,S., Elsner,R.: Polyvalente Pneumokokken-Vakzine. Monatsschr. Kinderheilk. 129:183, 1981
18. Bentley,D.W., : Pneumococcal vaccine in the institutionalized elderly : review of past and recent studies. Rev.Infect.Dis. 3(Suppl.): S61, 1981
19. Borgono,J.M., McLean,A.A., Vella,P.P.,Woodhour,A.F., Canepa,I., Davidson,W.L., Hilleman,M.R. : Vaccina-

- tion and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants (40010). *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 157:148, 1978
20. Broome,C.V., Facklam,R.R., Fraser,D.W. : Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination. *N.Engl.J.Med.* 303:549, 1980
 21. Broome,C.W. : Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev.Infect.Dis.* 3 (Suppl.) :S82, 1981
 22. Buchanan,G.R., Schiffman,G. : Antibody response to polyvalent pneumococcal vaccine in infants with sickle cell anemia. *J.Pediatr.* 96:264, 1980
 23. Carlson,A.J., Davidson,W.L., McLean,A.A.,Vella,P.P., Weibel,R.E., Woodhour,A.F., Hilleman,M.R. : Pneumococcal vaccine: dose, revaccination, and coadministration with influenza vaccine (40596). *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 161:558, 1979
 24. Chilcote,R.R., Baehner,R.L., Hammond,D. :Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 295:798, 1976
 25. Cowan,M.J., Ammann,A.J., Wara,D.W., Howie,V.M., Schult, L., Doyle,N., Kaplan,M. :Pneumococcal polysaccharide immunization in infants and children. *Pediatrics* 62: 721, 1978
 26. Däumling,S., Roos,R., Griscelli,C., Haas,R., Janka,G., Helmig,M.,Belohradsky,B.H. : Polyvalente Pneumokokken-Vakzine. Erfahrungen mit 150 geimpften Kindern. Vortrag auf dem 77.Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Düsseldorf, 1981
 27. Dickerman,J.D. ; Splenectomy and sepsis : a warning. *Pediatrics* 63: 938, 1979
 28. Donaldson,S.S., Vosti,K.L.,Berberich,F.R., Cox,R.S., Kaplan,H.S., Schiffman,G. : Response to pneumococcal vaccine among children with Hodgkin's disease. *Rev.Infect.Dis.*3 (Suppl.) :S133, 1981

29. Ellis,E.F., Smith,T.R. : The role of the spleen in immunity. *Pediatrics* 37: 111, 1966
30. Eraklis,A.J., Kevy,S.V., Diamond,L.K., Gross,R.E.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. *N.Engl.J.Med.* 276: 1225, 1967
31. Eraklis,A.J., Filler,R.M. : Splenectomy in childhood: a review of 1413 cases. *J.Ped.Surg.* 7:382, 1972
32. Ertel,I.J., Boles,E.T., Newton,W.A. : Infection after splenectomy. *N.Engl.J.Med.* 296: 1174, 1977
33. Fiumara,N.J., Waterman,G.E.: Statewide geriatric immunization program with polyvalent pneumococcal vaccine (Pneumovax^R). *Current Therap.Res.* 25: 185, 1979
34. Giebink,G.S., Foker,J.E., Kim,Y.,Schiffman,G. : Serum antibody and opsonic response to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide in normal and splenectomized children. *J.Infect.Dis.* 141: 404, 1980
35. Giebink,G.S., Schiffman,G. : Serum antibody decline in splenectomized children after pneumococcal vaccination. *Ped.Res.* 15 : 595, 1981
36. Giebink,G.S., Le,C.T., Cosio,F.G., Spika,J.S., Schiffman,G. : Serum antibody response of high-risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharides of streptococcus pneumoniae. *Rev.Infect.Dis.* 3 (Suppl.) : S168, 1981
37. Gray,B.M.: Elisa methodology for polysaccharide antigens : protein coupling of polysaccharides for adsorption to plastic tubes. *J.Immunol.Methods* 28: 187, 1979
38. Heidelberger,M., Dilapi,M.M., Siegel,M., Walter,A.W.; Persistence of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides. *J.Immunol.* 65: 535, 1950

39. Hilleman, N.R., Carlson, A.J., McLean, A.A., Vella, P.P., Weibel, R.E., Woodhour, A.F. : Streptococcus pneumoniae polysaccharide vaccine: age, and dose responses safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines.
Rev.Infect.Dis.3 (Supl.) : S31, 1981
40. Hosea, S.W., Brown, E.J., Burch, C.G., Berg, R.A. : Impaired immune response of splenectomized patients to polyvalent pneumococcal vaccine.
Lancet 1 : 804, 1981
41. Hostetter, M.K., Schwartz, A.L., Siber, G.R., Schiffman, G. : Pneumococcal vaccine failure.
Am.J.Dis.Child. 135: 1149, 1981
42. Klein, J.O., Mortimer, E.A. : Use of pneumococcal vaccine in children.
Pediatrics 61: 321, 1978
43. Klein, J.O. : The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children.
Rev.Infect.Dis. 3: No.2, 246, 1981
44. Köglmeier, B. : Postsplenektomie und Pneumokokkenimpfung.
Dissertation, Med.Fakultät, Universität München, 1982.
45. Landesman, S.H., Schiffman, G. : Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations.
Rev.Infect.Dis.3 (Supl.) : S184, 1981
46. Lucas, R.V., Krivit, W. : Overwhelming infection in children following splenectomy.
J.Pediatr. 57: 185, 1960
47. Lukens, J.N. : Hemoglobin S, the pneumococcus, and the spleen.
Amer.J.Dis.Child. 123: 6, 1972
48. Maron, B.J., Maloney, J.R. : Septicemia following trau-

matic or incidental splenectomy.
 Johns Hopkins Med.J. 130 : 266, 1971

49. Minor,D.R., Schiffman,G., McIntosh,L.S. : Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine.
 Ann.Intern.Med. 90 : 887, 1979
50. Mufson,M.A., Kruss,D.M., Wasil,R.E., Metzger,W.I. : Capsular types and outcome of bacteremic pneumococcal disease in the antibiotic era.
 Arch.Intern.Med. 134 : 505, 1974
51. Mufson,M.A. : Pneumococcal infections.
 J A M A 246 : 1942, 1981
52. Overturf,G.D., Powars,D., Baraff,L.J. : Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease.
 Amer.J.Dis.Child. 131 : 784, 1977
53. Overturf,G.D., Field,R., Edmonds,R. : Death from type 6 pneumococcal septicemia in a vaccinated child with sickle-cell disease.
 N.Engl.J.Med. 300: 143, 1979
54. Powars,D., Overturf,G., Rigau-Perez,J., Chan,L. : Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. Changing trend of survival.
 Ped.Res. 15 (4) : 584, 1981
55. Preheim,L., Rytel,M. : Pneumococcal infection after vaccination.
 Lancet 2 : 1317, 1978
56. Primack,W.A., Rosel,M., Thirumoorthi,M.C., Fleischmann,L.E., Schiffman,G. : Failure of pneumococcal vaccine to prevent streptococcus pneumoniae sepsis in nephrotic children.
 Lancet 2 : 1192, 1979
57. Robbins,J.B., Lee,C.-J., Rastogi,S.C.,Schiffman,G., Henrichsen,J. : Comparative immunogenicity of group 6 pneumococcal type 6A (6) and type 6B (26) capsular

polysaccharides.

Infect.Immun. 26 : 1116, 1979

58. Robinson,M.G., Watson,R.J. : Pneumococcal meningitis in sickle-cell anemia.
N.Engl.J.Med. 274 : 1006, 1966
59. Schiffman,G., Douglas,R.M., Bonner,M.J., Robbins,M., Austrian,R. : A radioimmunoassay for immunologic phenomena in pneumococcal disease and for the antibody response to pneumococcal vaccines.
I. Methods for the radioimmunoassay of anticapsular antibodies and comparison with other techniques.
J.Immunol.Methods 33 : 133, 1980
60. Schiffman,G. : Radioimmunoassay for the determination of antibodies to the 14 capsular polysaccharide antigens in the licensed pneumococcal vaccine.
Clin.Immun.Newsletter 1:4, 1980
61. Schiffman,G. : Immune response to pneumococcal polysaccharide antigens: a comparison of the murine model and the response in humans.
Rev.Infect.Dis. 3 : 224, 1981
62. Schwartz,A.D., Pearson,H.A. : Impaired antibody response to intravenous immunization in sickle cell anemia.
Ped.Res. 6 : 145, 1972
63. Sell,S.H., Wright,P.F., Vaughn,W.K., Thompson,J.M., Schiffman,G. : Clinical studies in infants of two pneumococcal vaccines.
Ped.Res. 15 : 620, 1981
64. Sell,S.H., Wright,P.F., Vaughn,W.K., Thompson,J., Schiffman,G. : Clinical studies of pneumococcal vaccines in infants.
I. Reactogenicity and immunogenicity of two polyvalent polysaccharide vaccines.
Rev.Infect.Dis.3 (Suppl.) : S97, 1981
65. Semel,J.D., Seskind,C. : Severe febrile reaction to pneumococcal vaccine.
J A M A 241 : 1792, 1979

66. Siber, G.R., Weitzman, S.A., Aisenberg, A.C., Weinstein, H.J., Schiffman, G. : Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease.
N.Engl.J.Med. 299 : 442, 1978
67. Smit, P., Oberholzer, D., Hayden-Smith, S., Koornhof, H.J., Hilleman, M.R. : Protective efficacy of pneumococcal vaccines.
J A M A 238 : 2613, 1977
68. Sullivan, J.L., Schiffman, G., Miser, J., Ochs, H.D., Hammerschlag, M.R., Vichinsky, E., Wedgwood, R.J. : Immune response after splenectomy.
Lancet 1 : 178, 1978
69. Sumaya, C.V., Harbison, R.W., Britton, H.A. : Pneumococcal vaccine failures.
Amer.J.Dis.Child. 135 : 155, 1981
70. Vella, P.P., McLean, A.A., Woodhour, A.F., Weibel, E.R., Hilleman, M.R. : Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 164 : 435, 1980
71. Wara, D.W. : Host defense against streptococcus pneumoniae : the role of the spleen.
Rev.Infect. Dis. 3 : 299, 1981
72. Weibel, R.E., Vella, P.P., McLean, A.A., Woodhour, A.F., Davidson, W.L., Hilleman, M.R. : Studies in human subjects of polyvalent pneumococcal vaccines (39894)
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 156 : 144, 1977
73. Willems, J.S., Sanders, C.R., Riddiough, M.A., Bell, J.C. : Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumoniae.
N.Engl.J.Med. 303 : 553, 1980
74. Winkelstein, J.A., Drachman, R.H. : Deficiency of pneumococcal serum opsonizing activity in sickle-cell disease.
N.Engl.J.Med. 279 : 459, 1968

75. Winkelstein, J.A., Lambert, G.H., Swift, A. : Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children.
J. Pediatr. 87 : 430, 1975

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof.Dr.O.Goetz, dem kommissarischen Leiter
der Kinderklinik der Universität München, an dessen
Klinik ich arbeiten konnte,

Herrn Priv.Doiz.Dr.Bernd H.Belohradsky, meinem Dok-
torvater, für die hervorragende Betreuung,

Herrn Prof.Dr.Walter Marget, dem Vorstand der Ab-
teilung für antimikrobielle Therapie und Infektions-
immunologie, in dessen Abteilung die Arbeit ermög-
licht wurde

und Fr1. Eva Eisl für die Hilfe bei der Beschaffung
wichtiger Arbeitsmaterialien.

L e b e n s l a u f

Familienname : Sticken, geb. Thielemann

Vorname : Regine Birgit

geboren am : 7. Juli 1950 in Heide/Holstein

Eltern : Dr. G.-H. Thielemann, Zahnarzt
Gerda Thielemann, geb. Horn, Hausfrau

Familienstand : verheiratet

Staatsangehörigkeit : deutsch

Konfession : evangelisch

Schulbildung : 1957 - 1961 Grundschule Heide
1961 - 1969 Gymnasium Heide
1969 Abitur in Heide

Berufsausbildung : 1969 - 1972 Dr. Gillmeisterschule in Heide
Ausbildung zur medizinisch -
technischen Assistentin

1972 Praktikum als medizinisch - tech-
nische Assistentin an der Klinik
für Innere Medizin der Christian-
Albrechts-Universität Kiel

1973 - 1974 Tätigkeit als medizinisch - tech-
nische Assistentin im Gerinnungs-
labor unter der Leitung von
Herrn Dr. Simonis im Dr. von Hau-
nerschen Kinderspital der Univer-
sität München

1974 - 1977 Tätigkeit als medizinisch - tech-
nische Assistentin im Stoffwechsel-
labor unter der Leitung von
Herrn Prof. Schaub im Dr. von Hau-
nerschen Kinderspital der Univer-
sität München

Studium : WS 1976 / 77 bis
 WS 1983 / 84 Ludwig-Maximilian-Universität
 München

März 1980 Ärztliche Vorprüfung
März 1981 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1983 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1984 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Approbation als Arzt : 4. Mai 1984

Dissertation : 1982 - 1983 am Dr. von Haunerschen Kinder-
 spital der Universität München.
Thema : Antikörpertiter-Verläufe bei 101 splenek-
 tomierten Kindern nach Impfung mit 14-valenter
 Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine

Doktorvater . Priv.Doz.Dr.B.H.Belohradsky

Rigorosum : 28. Juni 1984

